

Гуринович Т. А.

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ХИМИОПРЕПАРАТАМИ В ОПЫТАХ  
IN VIVO**

*Институт физиологии НАН Беларуси, 220072, г. Минск, ул. Академическая 28, Беларусь; e-mail:  
gurinovich.tanya@gmail.com*

В результате проведенных исследований было установлено, что при развитии опухолевого процесса у мышей Af-линии начинается снижение болевой чувствительности. Установленная закономерность трансформируется, но сохраняется в условиях применения химиопрепаратов как изолированно, так и в сочетании с гетероциклическими соединениями. В последующем, порог болевой чувствительности восстанавливается. Следовательно, ослабление порога болевой чувствительности в начальной стадии развития опухоли является отражением процесса ослабления защитных (ноцицептивных) реакций.

Нанотехнологии активно внедряются в различные сферы биомедицинских знаний, включая онкологическую тематику. В научной литературе лавинообразно растет количество ссылок на статьи по данной тематике. Использование современных цитостатических средств, несмотря на значительный успех в лечении ряда заболеваний, связанных со злокачественными новообразованиями, сопряжено с риском токсических осложнений.

Наночастицы или новые синтетические субстанции (например, гетероциклические соединения) применяются в экспериментальной онкологии как для лечения, так и для уточнения локализации опухоли и разработки методик целенаправленного разрушения опухоли [1-4].

Материалы и методы. Исследования проведены на базе Института физиологии НАН Беларуси на мышах-опухоленосителях линии Af, склонных к спонтанному образованию опухолей в легочной ткани. Животные находились в стационарных условиях вивария при температуре  $22 \pm 1,0^\circ\text{C}$  со свободным доступом к воде и пище. В экспериментах проводили моделирование асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ). Для этого использовали гипердиплоидный штамм асцитной карциномы Эрлиха. Опухоли перевивали внутрибрюшинно (4,6 млн. клеток на одну особь). Через семь дней после прививки опухоли начинали курс химиотерапии (трехкратное внутримышечное введение метотрексата (Methotrexate-Ebewe) в дозировках, указанных ниже, с интервалом в семь дней (согласно аннотации к препарату) [5]. Дизайн опытов включал помимо контрольных животных также сочетание химиопрепарата с гетероциклическими соединениями в различных концентрациях. На предварительном этапе определяли дозировки гетероциклических соединений, которые при системном введении мышам не оказывали какой либо эффект на про-

цесс опухолеобразования. При комбинации гетероциклов (в индифферентных дозировках) с химиопрепаратами концентрации последних уменьшали в десять раз относительно той дозировки, которая рекомендуется международным сообществом для терапии пациентов с новообразованиями. Ежедневно проводили измерение латентного периода ноцицептивной реакции (ЛПНР) с помощью анальгезиметра при температуре  $55^\circ\text{C}$  ("Hot plate", Stoelting, США). Показателем реализации защитной реакции являлось облизывание животными задней конечности.

Первую группу животных составили мыши-опухоленосители, которым только прививали АКЭ (группа №1, n=10). Вторую (группа №2, n=10) - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в рассчитанной терапевтической дозировке (117 мкг на мышь). Группа №3 (n=10) - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в десятикратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки (11,7 мкг на мышь). Группа №4 (n=10) - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в десятикратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом PS2150 0,1мг. Группа 5 (n=10) - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в десятикратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом PS2150 0,01мг. Группа 6 (n=10) - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом PS2150 0,001мг. Экспериментально установлено, что в используемых дозировках гетероциклические соединения не являются токсичными и не обладают противоопухолевым или иным побочным эффектом.

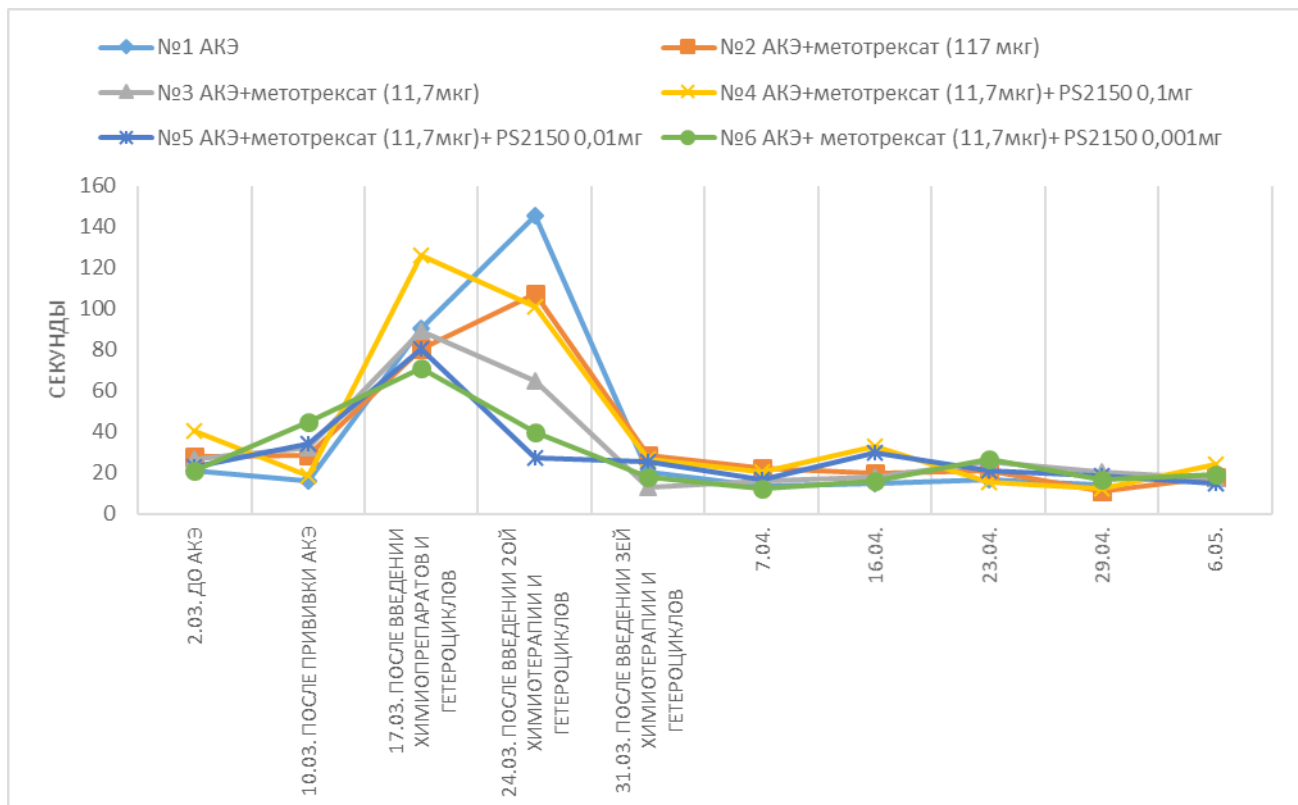
Статистический анализ результатов выполняли с помощью программы Statistica (версия 6.0).

Рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку средней. Сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Отличия относили к категории статистически значимых при  $p < 0,05$ .

Гетероциклические соединения предоставлены для испытаний член-корреспондентом Национальной академии наук Беларуси, доктором химических наук, профессором Поткиным Владимиром Ивановичем.

Результаты. В группах №№3-6 после проведения первого курса химиотерапии наблюдали увеличение ЛПНР, что характеризует развитием гипопалгезии (обезболивающий эффект). После второго курса химиотерапии средние показатели ЛПНР в группах №№3, 5, 6 достоверно отличались от кон-

трольной группы №1 ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1). В данных группах средний показатель ЛПНР был близок к исходным показателям до начала проведения инъекций химиопрепаратов и/или гетероциклических соединений, что отражает факт сохранения чувствительности ноцицепторов в условиях применения химиопрепаратов в уменьшенных дозировках. Снижение дозировок химиопрепаратов при сохранении противоопухолевого эффекта стало реальным в условиях сочетанного применения метотрексата с гетероциклическими соединениями. В указанных дозировках гетероциклические соединения при изолированном применении в опытах с мышами Af-линии не обладали противоопухолевым эффектом.



**Рисунок 1 – Среднее значение ЛПНР в секундах измеренный в исследуемых группах мышей на протяжении эксперимента**

(№1 - группа мышей с привитой АКЭ; №2 - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в рассчитанной терапевтической дозировке (117мкг на мышь); №3- мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки (11,7 мкг на мышь); №4 - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом PS2150 0,001мг; №5 - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в десятикратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом PS2150 0,01мг; №6 - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом PS2150 0,001мг)

---

*Список литературы*

1. Characterisation of a Tip60 specific inhibitor, NU9056, in prostate cancer. / K. Coffey [et al.] // PLoS One [Electronic resource]. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e45539.
2. Bioactivation of isothiazoles: minimizing the risk of potential toxicity in drug discover / Teffera Y. [et al.] // Chem Res Toxicol. – 2010. – Vol.23, № 11. – P.1743-1752
3. Anticancer Potential of Thiazole Derivatives: A Retrospective Review. / Jain S [et al.] // Mini Rev Med Chem. – 2018 – Vol.18, № 8. –P.640-655
4. Zhang W, Li C, Shen C, Liu Y, Zhao X, Liu Y, Zou D, Gao Z, Yue C. Prodrug-based nano-drug delivery system for co-encapsulate paclitaxel and carboplatin for lung cancer treatment // Drug Deliv. 2016 – Vol.23, №7. – P.2575-2580
5. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Второе изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2005. - 832 с.

*Gurinovich T.A.*

**MEDICAL AND BIOLOGICAL EFFECTS OF THE COMBINED APPLICATION OF  
HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH CHEMICAL DRUGS IN VIVO.**

*The Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus*

**Summary**

Resulting from the conducted study pain attenuation takes place with the development of the tumor process in AF-line mice. This regularity is being transformed, but it is preserved under chemotherapy both in isolation and in combination with heterocyclic compounds. In a follow-up the pain threshold is being restored. Therefore, weakening of pain threshold in the initial stage of tumor development is a reflection of weakening of defensive (nociceptive) reactions.

*DOI: 10.31882/2311-4711.2018.24.8*